

Praktische aspecten van de antistollingsbehandeling

Citation for published version (APA):

Hemker, H. C., & Veltkamp, J. J. (1971). Praktische aspecten van de antistollingsbehandeling. *Hart Bulletin*, 2, 60-66.

Document status and date:

Published: 01/01/1971

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Praktische aspecten van de antistollingsbehandeling

Dr. H. C. HEMKER EN Dr. J. J. VELTKAMP*

Summary

The article summarizes those points in anticoagulant treatment that are of importance for the general practitioner. The most important item is, that no oral anticoagulation should be given unless it is sufficiently intensive.

A review is given of the indications and contra-indications for treatment as well as of the level of anticoagulation to be attained under various conditions. External influences on the coumarin effect are discussed, as well as frequentation and therapy of bleeding- and other complications.

Samenvatting

Dit artikel vat de punten samen die voor de praktiserende arts van belang zijn bij het toepassen van de antistollingsbehandeling.

Het belangrijkste punt is: antistolling moet voldoende intensief gegeven worden, of in het geheel niet.

Een overzicht van indicaties en contra-indicaties voor de behandeling wordt gegeven, naast richtgetallen voor optimale waarden van de onder verschillende omstandigheden na te streven mate van onstolbaarheid. Externe invloeden op het coumarine effect worden besproken, evenals frequentie en therapie van bloedings- en andere complicaties.

De biochemie van het vitamine K en zijn antagogen en van de onder invloed van vitamine K gesynthetiseerde stollingsfactoren is een van de meest fascinerende gebieden van onderzoek die in de laatste jaren tot ontwikkeling zijn gekomen.

Hier blijkt duidelijk dat fundamentele en klinische research, als zij hand in hand gaan, ieder voor zich een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de praktische geneeskunde, zowel als aan ons inzicht in anders moeilijk toegankelijke problemen uit de fysiologische chemie.

Antistolling in de praktijk

Voor de praktiserende arts is het echter belangrijker antistollingstherapie op de juiste wijze toe te passen dan volledig op de hoogte te zijn van biochemische en farmacologische achtergronden van zo'n behandeling. Daarom is het wellicht nuttig iets te schrijven over de praktische toepassing van antistolling. Zonder in dit artikel in te gaan op openstaande strijdpunten willen wij iets vertellen over antistollingstherapie, zoals deze bij de Trombosedienst te Leiden is ontwikkeld.

Eén punt is zo belangrijk, dat er niet genoeg op kan worden gewezen, en wel:

Antistolling kan door remming van de bloedstolling thrombose voorkomen; daarom moet de behandeling dusdanig worden toegepast dat de patiënt in een permanente toestand van lichte he-

mofie verkeert. Een minder werkzame antistollingsbehandeling is een schijnbehandeling, die geen recht van bestaan heeft.

Vanzelfsprekend heeft antistollingsbehandeling, evenals iedere andere medische behandeling, risico's. Deze risico's zijn echter gering en laten zich therapeutisch beïnvloeden.

Bloedstolling, hemostase en thrombose zijn nauwverwante, maar duidelijk verschillende processen. Bloedstolling in de brede zin van het woord, nl. thrombinegeneratie, speelt zowel bij hemostase als bij thrombose een rol. Tot nu toe is antistollingsbehandeling de enige methode, waarvan klinisch bewezen is dat daarmee een thrombose-niging systematisch onderdrukt kan worden. Daarbij wordt ook het hemostasemechanisme beïnvloed, zij het in veel mindere mate dan de thrombose-niging. Er bestaat dus een therapeutische marge, waarbinnen het gunstig effect van verminderd stollingsvermogen van het bloed op de thrombose aanzienlijk is, terwijl er nog geen sprake is van een ernstige hemorrhagische diathese.

Indicaties en contra-indicaties

Men onderscheidt de indicaties voor antistollingsbehandeling in profylactisch en therapeutisch, hoewel de scheiding tussen deze beide soms niet duidelijk is, zoals bijvoorbeeld bij het hartinfarct.

Men past *profylactische antistolling* toe bij patiënten, waarbij men aanneemt, dat zij een verhoogd risico van thrombose en/of embolie lopen, bv. bij

* Afd. Hemostase- en Thrombose-onderzoek en Afd. Cardiologie, Academisch Ziekenhuis Leiden

- a) atherosclerose (stenoserend) zowel in de coronairvaten als in de perifere circulatie (dysbasia intermittens), of in de hersenvaten. Atherosclerose in de coronairvaten veronderstelt men bij patiënten die een hartinfarct door gemaakt hebben, of aan angina pectoris lijden. Bij patiënten met cerebrale sclerose past men antistolling toe in overleg met de neuroloog. Ook intermitterende cerebrale insufficiëntie en het arterieel basilaris syndroom lenen zich voor antistollingsbehandeling.
- b) omstandigheden waarbij thrombi in het hart kunnen voorkomen, zoals atriumfibrillatie, myocardinfarct, dilatatie van het hart en kunstkleppen, zeker als in de anamnese al sprake is van embolie;
- c) predisponerende omstandigheden voor thrombose, bijvoorbeeld een belangrijke mate van immobilisatie, in het bijzonder bij dikke patiënten boven 40 jaar.
De immobilisatie bij chirurgische patiënten neemt hier een belangrijke plaats in, maar patiënten met insufficiëntia cordis of ulcera cruris behoren ook tot deze groep.
Bij chirurgische patiënten kan men direct na operatie of ongeval beginnen met de orale antistollingstherapie, uitgezonderd in die gevallen waarbij zeer ernstige verwondingen bestaan of bij tweedegraadsverbrandingen die een groot oppervlak beslaan (zie later bij de bespreking van de contraindicaties). Bij een dringende indicatie voor profylactische antistollingsbehandeling behoeft deze t.b.v. een operatie niet geheel afgebroken te worden en kan een operatie worden uitgevoerd als de factoren II, VII, IX en X in een concentratie van tenminste 20 à 30% voorkomen.
- d) thrombocytose, d.w.z. meer dan 500.000 bloedplaatjes per mm³ bloed.

De grens tussen profylactische en therapeutische antistolling is vaak kunstmatig. Een therapeutische antistollingstherapie is vaak een profylaxe, die niet aan tijd gebonden is. Vaak, bv. bij myocardinfarct, begint de profylaxe niet dan na de eerste symptomen, dus te laat. Men zou zich daarom kunnen afvragen of men op epidemiologische gronden zou kunnen komen tot de definitie van een zeer-hoog-risico-groep, die reeds vóór het eerste infarct voor profylaxe in aanmerking komt.

Therapeutische antistolling wordt toegepast in geval van progressieve thromboflebitis, veneuze thrombose en longembolie. De bij veel vrouwen voorkomende locale spataderontsteking behoeft niet noodzakelijkerwijs behandeld te worden met antistollingstherapie, mits de patiënte niet bedlege-

rig is. Een chirurgische verwijdering van de thrombus is hier de beste therapie.

Thromboflebitis migrans, zoals bij kankerpatiënten vaak voorkomt, reageert meestal slechts tijdelijk op orale antistollingstherapie, daarna moet worden overgegaan op heparinebehandeling. Bij een vers myocardinfarct wordt antistollingsbehandeling toegepast ter voorkoming van endocardiale thrombose. Verder past men antistolling toe bij thrombose van de arteria centralis retinae, de corpus cavernosum thrombose, en niet purulente sinus cavernosus thrombose, hoewel het nut van de therapeutische behandeling in deze gevallen niet duidelijk bewezen is.

Er zijn vele contraindicaties voor antistollingsbehandeling, waarvan sommige absoluut. Bij een relatieve contraindicatie moet men de zwaarte van de indicatie tegen die van de contraindicatie afwegen. Soms zal men de relatieve contraindicatie geheel negeren, bv. bij de indicatie recidiverende levensbedreigende longembolieën, soms echter zal men trachten aan de veilige kant van de therapeutische marge te blijven (bv. bij een recent ontstaan ulcus duodeni).

Bij het bepalen van het gewenste niveau van antistolling maken wij onderscheid tussen acute gevallen (therapeutische antistollingsbehandeling) en chronische gevallen (in het algemeen profylactische antistollingsbehandeling). Wanneer wij te maken hebben met acute gevallen zonder contraindicaties mikken wij op een percentage van stollingsfactoren van 8 à 16% (percentage thrombotest 4 à 8%, thrombotesttijd 125 à 210 sec); met relatieve contraindicaties moet het niveau 12 à 16% bedragen (thrombotesttijd 130 à 165 sec., thrombotest 6 à 8%).

Bij langdurige profylactische toediening zonder contraindicaties is het gewenste percentage 10 à 20% (thrombotestpercentage 5 à 10%, thrombotesttijd 110 à 190 sec); met contraindicaties 14 à 24% (percentage thrombotest 7 à 12%; thrombotesttijd 100 à 145 sec). Bij chirurgische behandeling: tijdens de operatie 20 à 30% (percentage thrombotest 10 à 15%, thrombotesttijd 85 à 110 sec). Daar de verhouding percentage-stollingstijd lichtelijk verschilt voor verschillende thrombotestbepalingen, zijn de aangegeven tijden slechts voorbeelden (zie tabel I).

De thrombotesttijd wordt via een bij iedere batch thrombotestreagens behorende grafiek omgezet in een percentage. Door de invloed van PIVKA (Proteins Induced by Vitamin K Absence or Antagonists) is dit percentage speciaal bij vitamine

TABEL I

Richtgetallen voor antistollingsbehandeling			
	Thrombotest-tijd sec.	%	Reële stollings- factorenspiegel
Internistische patiënten zonder contra-indicatie			
1) acute fasen	125-210	8- 4	16- 8
2) long term	110-190	10- 5	20-10
Internistische patiënten met relatieve contra-indicatie			
1) acute fasen	130-165	8- 6	16-12
2) long term	100-145	12- 7	24-14
Chirurgische patiënten			
1) per operatief	85-110	15-10	30-20
2) wond nog niet genezen	100-145	12- 7	24-14

K deficiëntie (reëel of door dicoumarolen geïnduceerd) ongeveer de helft van het percentage van de stollingsfactoren II, VII, IX en X (mits de patiënt in een stabiele fase van antistolling verkeert).

Wanneer een niveau van ongeveer 20 à 30% stollingsfactoren naar mening van de arts teveel risico's met zich meebrengt, doet men er beter aan af te zien van iedere vorm van antistolling. Het valt overigens op dat de arts naarmate zijn ervaring met thrombosebehandeling en antistollingstherapie toeneemt, geneigd is het gevaar van thrombose en embolie hoger aan te slaan dan dat van bloedingen.

Voor iedere patiënt afzonderlijk moeten voor- en nadelen van antistollingsbehandeling tegen elkaar worden afgewogen. Dit maakt het noodzakelijk iedere patiënt aan een grondig onderzoek te onderwerpen alvorens antistollingsbehandeling toe te passen. In bepaalde gevallen is het onmogelijk een gedragslijn uit te stippelen dan na consult met de betreffende specialist, zoals bv. bij hersenletsel neuroloog, bij zwangerschap gynaecoloog, bij diabetes endocrinoloog, en ook de oogarts. Ouderdom (boven 65 jaar) wordt beschouwd als een relatieve contra-indicatie, verder hypertensie (systolisch niet boven 220, diastolisch niet boven 140 mm kwik), hersenletsel, maagzweer of maagverwonding en zwangerschap.

Bij zwangerschap moet er rekening mee gehouden worden dat de vitamine K antagonisten in de foetale circulatie komen, heparine echter niet. Als antistollingsbehandeling nodig is voor een zwangere vrouw moet zij veelvuldig gecontroleerd worden, en de behandeling met vitamine K moet tenminste twee weken voor de bevalling gestaakt worden.

Men kan dan, waar nodig, overgaan op heparinebehandeling.

Absolute contra-indicaties zijn verder:

1. grote verwondingen, in het bijzonder als deze per secundam genezen, en brandwonden (operatiewonden, waarvan verwacht kan worden dat ze per primam genezen, vormen geen contra-indicatie);
2. bacteriële endocarditis of panarteriitis;
3. thrombocytopenie ($< 50.000/\text{mm}^3$) en andere hemorrhagische diathesen, behalve het defibrinatiesyndroom;
4. actieve ulcerende processen, zoals ulcera in het spijsverteringskanaal, hernia diafragmatica, bronchiectasien, caverneuze longprocessen, slokdarmvarices, colondivertikels;
5. recente cerebrovasculaire accidenten in het bijzonder bij hypertensie;
In deze gevallen is neurologisch consult noodzakelijk om te differentiëren tussen embolie en cerebrale bloeding;
6. hypertensie, systolisch niet boven 220, diastolisch niet boven 140 mm;
7. imbeciliteit en dementie, in verband met het risico van overdosering, evenals depressie (dit laatste in verband met gevaar voor suicide);
8. purulente sinus cavernosus thrombose;
9. gemetastaseerde carcinomen, in het bijzonder in de hersenen;
10. fundusafwijkingen bij hypertensie en diabetes, omdat bij deze gevallen een verhoogd risico van corpus vitreumbloeding bestaat.

Dosering

Heparine is, naast orale anticoagulantia, onmisbaar omdat het het stollingsproces onmiddellijk in het plasma beïnvloedt, en niet werkt door remming van de synthese van stollingsfactoren in de lever, zoals de orale anticoagulantia. Heparine noemen wij daarom een direct werkzaam anticoagulans.

Heparine is een polysaccharide met een hoog moleculairgewicht. Het is slechts werkzaam na parenterale toediening, bij voorkeur via intraveneuze injectie. Intramusculaire injectie is niet aan te bevelen, ook onderhuidse injectie van een depotprodukt (heparine lente) moet slechts worden toegepast als een regelmatige intraveneuze toediening niet mogelijk is. Bij normale intraveneuze therapie van heparine is een controle van de stollingstijd niet vereist, maar wel gewenst. Bij het aanvangen van antistollingsbehandeling kan het volgende schema worden gevolgd: de eerste dag 6 x 100 mg of 4 x 150 mg, en vervolgens minimaal 4 x 100 mg per etmaal. In de huispraktijk kan men zonodig de heparine subcutaan toedienen. In verband met de resorptie moet men wel een sterk geconcentreerd

preparaat gebruiken (25.000 E/ml = 250 mg/ml), waarvan men om de 12 uur 1 tot 0,5 ml dient in te spuiten. Men kan deze dosering voortzetten totdat door middel van orale antistolling, die tegelijkertijd wordt gebruikt, het gewenste niveau van antistolling is bereikt en dit tenminste gedurende twee dagen stabiel blijft, d.w.z. tenminste 7 dagen na het begin van de behandeling.

Afname van bloed voor controle van antistollingsbehandeling moet direct voor de eerste injectie van een nieuwe dosis heparine gebeuren, daar heparine in staat is de prothrombinetijd en iedere andere controletest aanzienlijk te verstoren.

De behandeling met heparine moet worden toegepast waar effectieve antistolling binnen de kortst mogelijke tijd moet worden verkregen, vooral dus in het geval van veneuze thrombose en/of longembolie. Bij een myocardinfarct dient heparine niet te worden toegepast, daar onmiddellijke antistolling niet noodzakelijk is, en het niet zeker is, dat in deze gevallen heparine niet juist een schadelijke werking heeft. Thromboflebitis migrans reageert niet altijd op orale antistollingsbehandeling, terwijl heparine meestal wel een goed effect heeft.

Protaminesulfaat en protaminechloride werken tegen heparine, omdat zij reageren tot een niet-actief complex. Het complex heparine-protaminesulfaat vertoont op lange termijn een neiging tot dissociatie, zodat opnieuw actieve heparine vrijkomt. Daarom kan protaminechloride beter dan het sulfaat worden toegepast bij heparineneutralisatie bij nierspelingen of andere vormen van extra corporale circulatie. Gelijke gewichtshoeveelheden van een protamineprodukt en een heparineprodukt neutraliseren elkaar.

Protaminederivaten hebben een hypotensieve werking, daarom moeten ze langzaam worden ingespoten.

Als complicatie van heparinebehandeling ziet men uiteraard voornamelijk bloedingen. Ook worden allergische reacties beschreven, evenals haaruitval, spasmen van perifere arteriën, en hyperlipaemie. Osteoporose is beschreven na zeer langdurig gebruik van heparine.

De orale anticoagulantia

De orale anticoagulantia 4-OH-di- en monocoumarines en indandionen — kortweg coumarines genoemd — werken alle als vitamine K antagonist. De wederzijdse verschillen tussen de coumarines worden niet bepaald door verschil in werkwijze, maar door verschillende farmacologi-

sche parameters, zoals de snelheid van uitscheiding, waardoor de werkingsduur bepaald wordt.

In hoge concentratie remmen deze stoffen de synthese van stollingsfactoren II, VII, IX en X in de lever totaal. De concentratie van het stollingsfactorenniveau in het plasma wordt dan nog slechts bepaald door de snelheid van biologische afbraak van deze factoren. Deze afbraak kan worden beschreven als een eerste-orde reactie, dat wil zeggen afbraaksnelheid is evenredig met de concentratie in het plasma. De reactie wordt het beste gekarakteriseerd door zijn halfwaardetijd, bv. door die tijd die nodig is voor een halvering van een gegeven plasmaconcentratie onder die voorwaarde dat de factor niet gesynthetiseerd wordt. De halfwaardetijden zijn ongeveer:

voor factor VII:	6 uur
voor factor IX:	20 uur
voor factor X:	40 uur
voor factor II:	60 uur

Na zesmaal de halfwaardetijd daalt een factor tot minder dan 2% van zijn uitgangswaarde. 1½ dag na een hoge dosis van een coumarinederivaat zal de hoeveelheid factor VII in het plasma minder dan 2% bedragen, maar pas na 15 dagen zal de hoeveelheid factor II zo laag zijn.

Als men een dosis van een coumarinederivaat toedient, die de synthese niet geheel remt, maar bv. slechts voor 90%, zal de spiegel van de factoren II, VII, IX en X in het plasma dalen totdat de afbraaksnelheid niet meer dan 10% van de oorspronkelijke normale afbraaksnelheid bedraagt; op dat moment immers zijn aanmaaksnelheid en afbraaksnelheid weer gelijk. Daar de afbraaksnelheid evenredig is met het niveau van concentratie van deze factoren in het bloed, zal de concentratie van de factoren dus zakken tot 10%. Uit het feit, dat alle vitamine K gevoelige stollingsfactoren tot aan hetzelfde percentage zakken bij een behandeling met coumarine kan afgeleid worden, dat de synthese van deze vier factoren door een bepaalde concentratie van coumarine in dezelfde mate geremd wordt.

De tijd nodig om een stabiel niveau te verkrijgen, bv. een remming van 90%, is gelijk aan de tijd die nodig is voor een totale verdwijning van de stollingsfactoren bij een totale remming, dus bv. 1½ dag voor factor VII en 15 dagen voor factor II. Het therapeutisch effect van antistolling is waarschijnlijk een gevolg van de vermindering van de factoren IX en X. Voor deze factoren waar de halfwaardetijd resp. 20 en 40 uur bedraagt kan men berekenen, dat een optimaal therapeutisch niveau vanaf

het begin van een adequate orale antistollingstherapie pas na 7 dagen zal worden verkregen. Deze lange periode kan bij de noodzakelijkheid van acute antistolling (bv. bij longembolie) opgevangen worden door het gebruik van heparine.

Men zij er overigens op bedacht, dat bij koorts en hyperthyroidie de halfwaardetijd van stollingsfactoren aanzienlijk verkort is. In geval van thyreotoxicose is de halfwaardetijd gemiddeld 1,3 x verkort. Bij koorts van 40°C kan zij zelfs 3 x verkort zijn. Bij myxoedeem worden afbraak en synthese langzamer, de halfwaardetijd wordt dan tweemaal zo lang als normaal.

Zoals gezegd onderscheiden wij de dicoumarines naar hun werkingsduur, uiteraard gebaseerd op de snelheid waarmee het coumarine wordt geëlimineerd. Een produkt met langdurende werking is Marcoumar[®] (phenprocoumon), met een werking van één à twee weken. Dicumol[®] (dicoumarol) en Tintorane[®] (biscoumacetaat-ethyleen), Dicumoxane[®] en Sintrom[®] (aceno-coumarine) zijn produkten met een korte werkingstijd.

In het algemeen kan men zeggen dat iedere arts het beste resultaat verkrijgt met het coumarine waarmee hij de meeste ervaring heeft. Om verschillende redenen zijn produkten met een lange werkingsduur echter te prefereren. In de eerste plaats zal de fluctuatie van het antistollingseffect per dag minimaal zijn, zodat de patiënt in een toestand van constante gelijkmatige onstolbaarheid blijft.

In de tweede plaats is de invloed van vitamine K niet verschillend voor de verschillende typen van anticoagulantia, dat wil zeggen dat vitamine K bij al deze produkten als antidotum even snel werkt. Omdat een kortwerkend coumarine minder aanleiding geeft tot cumulatie en dus minder overshooting van het antistollingseffect, durft men het in het begin hoger te doseren dan een langwerkend middel waardoor het antistollingseffect wat sneller tot stand komt. Het voordeel van middelen met korte werking ligt in het feit, dat korte tijd na toediening van het middel de oorspronkelijke toestand terugkeert; dit kan echter soms een nadeel zijn: een patiënt die zijn dagelijkse dosis vergeet lijdt binnen korte tijd aan een gevaarlijk verhoogde concentratie stollingsfactoren in zijn bloed. Acut afbreken van de therapie dient altijd te geschieden door vitamine K toediening. Tenzij wij het tegendeel vermelden geldt het volgende voor Marcoumar[®] (phenprocoumon), het middel waarmee wij de meeste ervaring hebben.

De dosis die nodig is om een therapeutisch

niveau van antistolling te verkrijgen verschilt sterk van persoon tot persoon. Het is soms verbazend stabiel voor één bepaald persoon, zolang er althans geen veranderingen optreden als gevolg van ziekten (koorts) of bij gebruik van andere medicijnen (zie later). Om deze redenen kan men alleen voor de beginfase van een behandeling een doseringsschema vaststellen. Daarna moet de dosis worden vastgesteld aan de hand van het resultaat van de controlebepalingen. Bij phenprocoumon geeft men in het algemeen de eerste dag een begindosis van 18 mg, de tweede dag van 6 mg. De gemiddelde dagelijkse dosis voor een stabiele antistolling is $3 \pm 1,5$ mg (standaarddeviatie) als men een normale distributie aanneemt (die overigens niet bewezen is). Dit houdt dus in dat ongeveer 30% van de patiënten minder dan 1,5 mg per dag nodig heeft, en 30% meer dan 4,5 mg per dag. De controle begint de derde dag. Voor produkten met een korte werkingstijd verschillen de begindoses en de vervolgdoses veel minder. Het gewenste antistollingsniveau is in tabel I weergegeven; voor de vaststelling van het niveau met behulp van andere thromboplastines belandt men in het moeilijke gebied van de vergelijking van thromboplastines, waarop wij mogelijk later nog eens terugkomen.

Invloeden op het coumarine-effect

Een strenge controle van het antistollingseffect bij een patiënt onder orale antistolling is noodzakelijk, niet alleen door de individueel verschillende behoefte aan het middel, maar ook omdat talrijke omstandigheden het effect van coumarine beïnvloeden.

Veel ziekte-toestanden zoals koorts, diarree en uitputting doen de behoefte aan dicoumarol dalen. Bij leverziekten of cardiale leverstuwung moet het niveau van antistolling veelvuldig worden gecontroleerd.

Er zijn vele medicijnen die een manifeste invloed hebben op het effect van coumarine. Een absolute contraindicatie bestaat er voor het gebruik van aspirine, daar dit de functie van de thrombocyten in bepaalde gevallen op ernstige wijze kan verstoren. Bovendien kan aspirine, zoals bekend, lokaal de maagwand aantasten. De analgetica pyramidon, fenacitine, en morfine (codeïne) hebben geen enkele invloed op de behandeling met coumarine.

Talrijke sedativa, waaronder in ieder geval alle barbituraten en gluthethimiden hebben de eigenschap de benodigde dosering van anticoagulantia aanzienlijk te verhogen, waarschijnlijk omdat deze stoffen het microsomale ontgiftigingsapparaat in

de lever stimuleren, en zo dus de actieve concentratie dicoumarol in de levercel verlagen. Merkwaardigerwijs werd dit slechts bij $\frac{2}{3}$ van de patiënten geconstateerd. Gemiddeld moet de dosering van coumarines bij gebruik van slaapmiddelen ongeveer 25% stijgen. Steroïden met een anabole werking, en thyroxine verlagen de behoefte aan dicoumarol. Producten die androsteron bevatten, zoals bv. Atromid, hebben hetzelfde effect. Fenylbutazon en analoge farmaca verhogen het effect van dicoumarol aanzienlijk. Laxeermiddelen, die paraffine bevatten, verhinderen de resorptie van vitamine K, en beïnvloeden daardoor indirect de werking van orale anticoagulantia.

Alcohol verhoogt het effect van coumarinederivaten. Voor verdere gegevens over de interactie tussen anticoagulantia en andere medicamenten zie men Loeliger (1968) in:

„Side effects of drugs” Vol. VI. Edts. L. Meyler and A. Herxheimer, chapter 33 „Anticoagulant drugs” p. 460-472.

Bloedingscomplicaties

De ernstigste en meest voorkomende complicatie van antistollingsbehandeling is vanzelfsprekend de bloeding. Er zijn twee groepen bloedingen:

1. bloedingen door te diepe hypocoagulabiliteit;
2. bloedingen optredend bij therapeutische hypocoagulabiliteit, maar voortkomend uit abnormale omstandigheden.

Men is geneigd te geloven dat alle bloedingen veroorzaakt worden door invloed van een trauma, hoewel dit soms minimaal is en niet als zodanig wordt herkend. Vanzelfsprekend is de invloed van traumatiserende omstandigheden in groep 2 duidelijker dan in groep 1. De bloedingen in groep 2 zijn vaak *diagnostische* bloedingen, die een vroegtijdige aanwijzing kunnen vormen voor het bestaan van bv. een niersteen of kwaadaardig gezwel in het spijsverteringskanaal of de urinewegen.

Zo kunnen ze zelfs een zeker nut hebben voor arts en patiënt. (Over een mogelijke rol van het antistollen bij het metastaseringsproces zal hier niet nader worden uitgeweid; er zijn echter aanwijzingen dat voor „aanslaan” van een metastase fibrinevorming noodzakelijk is).

Hypertensie, stoornissen in de functie van thrombocyten en afwijkingen aan de bloedvaten kunnen natuurlijk ook de oorzaak zijn van de tweede soort bloedingen. Er bestaat geen klinisch verschil tussen bloedingen, die veroorzaakt worden

door heparine en bloedingen die veroorzaakt worden door orale anticoagulantia, noch ook tussen verschillende soorten orale anticoagulantia.

De frequentie van de bloedingen hangt af van de kwaliteit van de klinische controle en de laboratoriumcontrole aan de ene kant en de bereikte graad van antistolling aan de andere kant. Bij een adequate controle en een intensieve antistolling zal de frequentie ongeveer één bloeding per tien behandelingsjaren zijn, bij een minder intensieve, maar niettemin adequate antistollingsbehandeling zal zij ongeveer één bloeding per twintig behandelingsjaren benaderen.

Het gemiddeld aantal sterfgevallen ten gevolge van bloedingen bedraagt 0,4%, dat wil zeggen dat men 1 sterfgeval kan verwachten per 3000 à 6000 behandelingsjaren. Behalve een adequate controle is het ook belangrijk op tijd contraindicaties voor de behandeling te onderkennen en bedacht te blijven op de invloed van intercurrente ziekten en het gebruik van andere medicijnen. Het genezen van verwondingen en breuken wordt niet beïnvloed door anticoagulantia. Het bestaan van een „rebound hypercoagulability” zoals deze door verschillende auteurs wordt vermeld, kan op goede gronden in twijfel worden getrokken. De klinische symptomen van thrombose na staking van antistollingsbehandeling berusten op een te vroeg staken van de behandeling. Teneinde risico's te voorkomen kan men beter de behandeling niet te snel stoppen.

Andere complicaties

Als bijwerking van de behandeling met coumarinederivaten kunnen wij de huidnecrose noemen: in 0,01 tot 0,1% van de gevallen. Deze komt bijna altijd voor bij dikke vrouwen van middelbare leeftijd tijdens de eerste week van anticoagulantia-behandeling. Het is mogelijk deze complicatie in het begin te onderdrukken door toediening van vitamine K. Vaatverwijdende werking, diarree, en dermatitis zijn als zeldzame bijwerking beschreven. Allergische reacties en leververgiftiging zijn nooit vastgesteld.

Indandionderivaten vertonen vaker bijwerkingen dan coumarinederivaten: bij 0,1 tot 0,3% van de patiënten constateert men een overgevoeligheidsreactie, die in 10% van de gevallen een dodelijk verloop heeft. De reactie treedt op 2 à 3 maanden na begin van de behandeling en zij kan verschillende malen achtereenvolgens optreden als de toediening van indandion niet wordt gestaakt. Het klinisch syndroom wordt gekenmerkt door huidirri-

tatie, endantheem, diarree, microadenopathie, koorts, geelzucht, albuminurie, vermeerdering van de eosinofiele cellen in het bloed, pseudoleukemie of pancytopenie. Ook kan een nierafwijking, met bv. oligurie of anurie ontstaan. Het voorkomen van een interstitiële myocarditis is beschreven. Delen van de huid, die in aanraking komen met indandion kunnen geel kleuren als zij met zeep in contact komen.

Antidota

Het tegengif tegen orale anticoagulantia is vitamine K₁ (Konakion[®] (Roche), Mephyton[®] (MSD)). De wateroplosbare producten, zoals vitamine K₃ en K₄ vertonen een zekere activiteit bij het behandelen van een absoluut tekort aan vitamine K, maar zijn geheel inactief als antidotum tegen een coumarinepreparaat. Vitamine K₂ is als therapeutikum niet in gebruik, zodat vitamine K₁ het enige bruikbare beschikbare produkt is. Gedetailleerde aanwijzingen over de dosering van het vitamine K en zijn invloed op het niveau van de stollingsfactoren bij antistolling vindt men in: J. v. d. Meer, H. C. Hemker, E. A. Loeliger: Pharmacological aspects of vitamin K₁, a clinical and experimental study in man, Thromb. Diath. haemorrh. suppl. 19, 195, 1968.

Aan deze publikatie ontleen wij de volgende summier richtlijnen:

- a) De werking van intraveneus toegediend vitamine K₁ is binnen een uur merkbaar. Oraal toegediend begint het na 2 à 4 uur te werken. Een intraveneuze injectie moet langzaam gebeuren teneinde shock te voorkomen en moet alleen in urgente gevallen worden toegepast. Bij intestinale stoornissen (cholestase, insufficiëntie van

de pancreaswerking, spruw) kan men ook onderhuids inspuiten.

- b) De lever reageert bij dicoumarolbehandeling op iedere dosis (boven 1 mg) vitamine K in principe op dezelfde manier, nl. synthese van stollingsfactoren vindt plaats met maximale snelheid.

De duur van de synthese wordt echter geheel bepaald door de verhouding tussen vitamine K antagonist concentratie in het lichaam, en de hoeveelheid vitamine K. Gewoonlijk zijn enige milligrammen vitamine K voldoende om het gewenste effect te verkrijgen.

In urgente gevallen beschermt 10 mg intraveneus toegediend vitamine K₁ de patiënt gedurende enige dagen tegen bloedingen. In gevallen van sterke overdosering, bv. medicijnenvergiftiging, poging tot zelfmoord of moord; zal een hogere dosis noodzakelijk zijn. Daar vitamine K₁ sneller uitgescheiden wordt dan de meeste coumarines is het nodig dagelijks bv. 20 mg intraveneus toe te dienen en de prothrombinetijd te controleren, totdat men mag aannemen dat alle coumarine is geëlimineerd.

Kleine chirurgische ingrepen, zoals tandextractie en arteriografie e.d. tijdens ambulante antistollingsbehandeling maken orale toediening van 2 à 5 mg vitamine K₁ tenminste 24 uur voor de ingreep noodzakelijk. Men hoede zich bij alle antistollingspatiënten voor intramusculaire injecties en voor blinde biopsieën.

Een tweede artikel zal betrekking hebben op de pro's en contra's van de toepassing van anti-stolling bij coronaire hartziekten in het raam van de thrombosediensten in Nederland.